

# **PROCESS FOR THE PREPARATION OF TETRA-SUBSTITUTED BENZENE DERIVATIVES**


Publication number: KR890002083 (B1)


Also published as:

Publication date: 1989-06-16

 ZA8107662 (A)

Inventor(s): SHINMA NOBUO [US]; OHTUSKA TATSUO [US]; FUJII MORIO [US]; ISHITSUKA HIDEO [US]; DANZI ZENKYO [US]; SUHARA YASUJI [US] +

 JP57122039 (A)

 ES8307200 (A1)

Applicant(s): HOFFMANN LA ROCHE & W A G F [CH] +

Classification:

- International: A61K31/075; A61K31/12; A61K31/15; A61K31/165; A61K31/215; A61K31/22; A61K31/34; A61K31/56; A61K31/70; A61P31/12; C07C231/06; C07C231/02; C07C231/12; C07C235/56; C07C239/00; C07C251/48; C07C313/00; C07C323/22; C07C323/62; C07C325/00; C07C325/02; C07C327/48; C07C45/00; C07C49/175; C07C49/84; C07C67/00; C07C69/035; C07C69/06; C07D207/333; C07D207/40; C07D213/40; C07D307/12; C07D307/46; C07D307/66; C07D317/54; C07D317/58; C07D333/14; C07F9/12; C07H15/263; A61K; A61K31/075; A61K31/12; A61K31/15; A61K31/165; A61K31/21; A61K31/34; A61K31/66; A61K31/70; A61P31/00; C07C; C07C231/00; C07C235/00; C07C239/00; C07C251/00; C07C313/00; C07C323/00; C07C325/00; C07C327/00; C07C45/00; C07C49/00; C07C67/00; C07C69/00; C07D207/00; C07D213/00; C07D307/00; C07D317/00; C07D333/00; C07F9/00; C07H15/00; (IPC1-7): C07C49/84

- European:

Application number: KR19810004410 19811112

Priority number(s): GB19800036223 19801112

Abstract of KR 890002083 (B1)

Tetra-subst. benzene derivs. of formula (I) and their pharmaceutically utilisable salts are prepared by reacting the reactive carboxylic acid derivs. of formula (III) with the cpd. of formula (IV), and then removing the protecting group of the protected hydroxyl radical. In formulas, X is oxygen; R1 is hydroxy, acyloxy or lower alkoxy; R2 is lower alkoxy, lower alkenyloxy or lower alkylthio; R3 is lower alkoxy; R4 is lower alkyl or p-lower-alkoxybenzoyl, opt. subst. phenyl or benzyl gp.; R1 is protected hydroxy radical.

.....  
Data supplied from the **espacenet** database ---- Worldwide

**TETRASUBSTITUTED BENZENE DERIVATIVES**

Publication number: JP57122039 (A)

Publication date: 1982-07-29

Inventor(s): NIIMA NOBUO; FUJIO MORIO; UMEDA ISAO; OOTSUKA  
TATSUO; ISHIZUKA HIDEO; SUHARA KOUJI

Applicant(s): HOFFMANN LA ROCHE

Classification:

- international: C07C69/035; A61K31/075; A61K31/12; A61K31/15;  
A61K31/165; A61K31/215; A61K31/22; A61K31/34;  
A61K31/66; A61K31/70; A61P31/12; C07C45/00;  
C07C49/175; C07C49/84; C07C67/00; C07C69/06;  
C07C231/00; C07C231/02; C07C231/12; C07C235/58;  
C07C239/00; C07C251/48; C07C313/00; C07C323/22;  
C07C323/62; C07C325/00; C07C325/02; C07C327/48;  
C07D207/333; C07D207/40; C07D213/40; C07D307/12;  
C07D307/48; C07D307/68; C07D317/54; C07D317/58;  
C07D333/14; C07F9/12; C07H15/203; A61K; A61K31/075;  
A61K31/12; A61K31/15; A61K31/165; A61K31/21;  
A61K31/34; A61K31/66; A61K31/70; A61P31/00; C07C;  
C07C45/00; C07C49/00; C07C67/00; C07C69/00;  
C07C231/00; C07C235/00; C07C239/00; C07C251/00;  
C07C313/00; C07C323/00; C07C325/00; C07C327/00;  
C07D207/00; C07D213/00; C07D307/00; C07D317/00;  
C07D333/00; C07F8/00; C07H15/00; (IPC1-7): A61K31/12;  
A61K31/15; A61K31/165; A61K31/215; A61K31/34;  
A61K31/66; A61K31/70; C07C49/84; C07C69/035;  
C07C69/06; C07C103/75; C07C131/00; C07C149/32;  
C07C151/00; C07C153/05; C07C161/00; C07D207/333;  
C07D213/40; C07D307/48; C07D317/54




- European:

Application number: JP19810179879 19811111

Priority number(s): GB19800036223 19801112

Abstract not available for JP 57122039 (A)

Also published as:

 ZA8107662 (A)  
 KR890002083 (B1)  
 ES8307200 (A1)

Data supplied from the esp@cenet database --- Worldwide

⑪ 公開特許公報 (A)

昭57—122039

⑫ Int. Cl.<sup>7</sup> 識別記号 ⑬ 国内整理番号  
C 07 C 49/84 7824—4 H  
A 61 K 31/12 A D Y 6408—4 C  
31/15 6408—4 C  
31/165 6408—4 C  
31/215 6408—4 C  
31/34 6408—4 C  
31/56 6675—4 C  
31/70 6675—4 C ※

⑭ 公開 昭和57年(1982)7月29日

発明の数 3  
審査請求 未請求

(全27頁)

⑮ 四置換ベンゼン誘導体類

ベニユー245

⑯ 特 願 昭56—179879

⑰ 出 願 人 エフ・オプマン・ラ・ロシエ  
ウント・コンパニー・アクチエ  
ンゲゼルンシャフト  
スイス国バーゼル・グレンツア  
ーハルストラッセ124—184

⑱ 出 願 昭56(1981)11月11日

優先権主張 ⑲ 1980年11月12日 ⑳ イギリス  
(GB) ⑳ 8036223

㉑ 発 明 者 新聞信夫  
アメリカ合衆国ニューヨーク  
州クリフトン・パークレーア

㉒ 代 理 人 弁理士 小田島平吉  
最終頁に続く

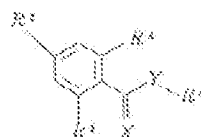
明 細 書

1 発明の名称

四置換ベンゼン誘導体類

2 特許請求の範囲

1. 一般式



上式中、Xは酸素原子もしくは硫黄原子またはニトロキシイノ基を示し；Yはメチレン基またはイミノ基を示し；R¹は水素基、ホスホノキシ基、シリコンオキシ基、アシル化されたグリコンオキシ基、アミノオキシ基または低級アルコキシカルボニルオキシ基を示し；R²は低級アルコキシ基、低級アルケニルオキシ基または低級ア

ルキルオキシ基を示し；R³は低級アルコキシ基を示し；R⁴は低級アルキル基、カーボキシアルコキシベンジル基または置換もしくは非置換フェニル基、ベンジル基、ビニルメチル基、フルフリル基、テトラヒドロフルフリル基、テニル基、テトラヒドロチル基、ビロリルメチル基、ビロリニルメチル基またはビロリジニルメチル基を示す。但しR¹がアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基またはカーボキシベンジル基を示す場合には、Yはメチレン基を示すことなく、更にまた、R²がカーボキシベンジル基を示し且つYがメチレン基を示す場合には、R³およびR⁴は異なる基を示すものとする。

で表わされる化合物およびそれらの薬学的に許容しうる塩。

6. Xが酸素原子もしくは硫黄原子またはヒドロキシイミノ基を示し、Yがメチレン基またはイミノ基を示し、R<sup>1</sup>が水酸基、ホスホノオキシ基、グリコシルオキシ基、アシル化されたグリコシルオキシ基、アシルオキシ基または低級アルコキシカルボニルオキシ基を示し、R<sup>2</sup>が低級アルコキシ基または低級アルキルオキシ基を示し、R<sup>3</sup>が低級アルコキシ基を示し、R<sup>4</sup>が低級アルキル基、タービレンアルコキシベンジル基または置換もしくは非置換フェニル基、ベンジル基、ピリジルメチル基、フルフリル基、テトラヒドロフルフリル基、フェニル基、テトラヒドロフェニル基、ポリリメチル基、ポリリニルメチル基またはポリジニルメチル基を示し、但し、R<sup>4</sup>がアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基または $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基を示す場合には、Yはメチレン基を示すことはなく、更にまた、R<sup>4</sup>が $\alpha$ -

- 3 -

5-エトキシ-3-メトキシフェニル、ニホ酸、ホスフェートおよびそのジナトリウム塩である特許請求の範囲第1項記載の化合物。

7. 1-〔4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル〕-3-〔4-メトキシフェニル〕-1-プロパノンである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

8. 5-エトキシ-3-メトキシ-2-〔3-〔3-メトキシフェニル〕プロピオニル〕フェニル、ブタレートである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

9. 2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-〔3-〔メチルオキ〕ベンジル〕ベンズアミドである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

10. 2-〔〔3-〔3-〔アリルオキシ〕ベンジル〕アミノ〕カルボニル〕-3,5-ジメトキシフェニル、ベンゾアートである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

- 5 -

6-メトキシベンジル基を示し且つYがメチレン基を示す場合には、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は異なる基を示す特許請求の範囲第1項記載の式1の化合物。

3. R<sup>1</sup>が水酸基、低級アルカノイルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ホスホノオキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基を示し、R<sup>2</sup>が低級アルコキシ基または低級アルキルオキシ基を示し、R<sup>3</sup>が低級アルコキシ基を示し、R<sup>4</sup>が置換フェニル基を示し、Xが酸素原子または硫黄原子を示し且つYがメチレン基またはイミノ基を示す特許請求の範囲第1項記載の化合物。

4. Yがイミノ基を示す特許請求の範囲第3項に記載の化合物。

5. 4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-N-〔3-メトキシベンジル〕ベンズアミドである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

6. 2-〔〔3-アミルアミノ〕カルボニル〕

- 4 -

1項記載の化合物。

11. 1-〔4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル〕-2-〔4-メトキシフェニル〕-1-プロパノンである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

12. 5-エトキシ-3-メトキシ-2-〔3-〔4-メトキシフェニル〕プロピオニル〕フェニル、エチル、カルボナートである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

13. 2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-プロピオキシ-N-〔3-メトキシベンジル〕ベンズアミドである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

14. 4-〔アリルオキシ〕-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-N-〔3-メトキシベンジル〕ベンズアミドである特許請求の範囲第1項記載の化合物。

15. 2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-

- 5 -



ズアミド、 $N$ -〔 $p$ -〔ベンゾルオキシ〕ベンゾル〕-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンズアミド、2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ- $N$ -〔2-チオール〕ベンズアミド、 $N$ -〔 $p$ -〔アリルオキシ〕ベンゾル〕-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンズアミド、2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ- $N$ -〔テトラヒドロ-2-チオール〕ベンズアミド、2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ- $N$ -〔(2-ビロリル)メチル〕ベンズアミド、3-〔(3-アミノルアミノ)カルボニル〕-5-エトキシ-3-メトキシフェニルプロピレート、3-〔(3-〔 $p$ -〔アリルオキシ〕ベンゾル〕アミノ)カルボニル〕-3,5-ジメトキシフェニルオクタデカノアート、4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ- $N$ -〔 $p$ -メトキシベンゾル〕チオベンゾアミド、1-〔2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-〔メチル

-11-

-エトキシ-3-メトキシ-2-〔3-〔4-メトキシフェニル〕プロピオニル〕フェニル- $\beta$ - $D$ -グルコピラノシド、フタトリウム、5-エトキシ-3-メトキシ-2-〔3-〔4-メトキシフェニル〕プロピオニル〕フェニルホスフェート、2-〔(3-アミノルアミノ)カルボニル〕-3,5-ジメトキシフェニル三酸素ホスフェートから選択される特許請求の範囲第1項記載の化合物。

18 抗ウイルス剤として使用する特許請求の範囲第1項記載の式1の化合物およびそれらの薬学的に含有しうる塩。

(9) (a) 溶液中にて触媒の存在下に一般式



-13-

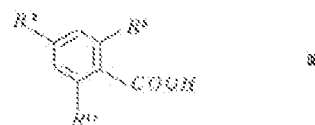
チオ〔フェニル〕-3-〔4-メトキシフェニル〕-1-プロパノン、5-エトキシ-3-メトキシ-2-〔3-〔4-メトキシフェニル〕プロピオニル〕フェニルオクタデカノアート、5-エトキシ-3-メトキシ-2-〔3-〔4-メトキシフェニル〕プロピオニル〕フェニルペンゾアート、2-〔(3-アミノルアミノ)カルボニル〕-3,5-ジメトキシフェニルエチルカルボナート、2-〔(3-アミノルアミノ)カルボニル〕-3,5-ジメトキシフェニルベンゾアート、2-〔(3-アミノルアミノ)カルボニル〕-3,5-ジメトキシフェニルオクタデカノアート、2-〔(3-アミノルアミノ)カルボニル〕-3,5-ジメトキシフェニルチトラ- $D$ -アセチル- $\beta$ - $D$ -グルコピラノシド、2-〔(3-アミノルアミノ)カルボニル〕-3,5-ジメトキシフェニル- $\beta$ - $D$ -グルコピラノシド、3

-12-

(式中、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^4$  は式1におけると同様の意味を有する)

の化合物を水素添加するか、

(b) 一般式



(式中、 $R^1$  および  $R^3$  は式1におけると同様の意味を有し、 $R^2$  は保護された水酸基を示す)

のカルボン基の反応性誘導体と一般式



(式中、 $R^1$  は式1におけると同様の意味を有する)

の化合物とを反応させ、次に保護された水酸基の保護基を除去するか、

(c) 第三級アミン中にて一般式

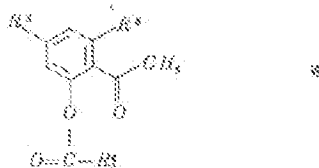
-14-



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は式Ⅰにおけると同様の意味を有する〕

のアセトフェノンをヨウ素と反応させ、得られる塩を前記式Ⅱのアミンと反応させるか、

(d) 溶液中にて塩基の存在下に一般式



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は式Ⅰにおけると同様の意味を有する〕

のエステルを転位反応に付すか、

(e) 溶液中にて一般式

- 15 -

〔式中、 $Y$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は式Ⅰにおけると同様の意味を有し、 $X'$  は酸素原子または硫黄原子を示す〕

のフェノールをアシル化剤と反応させるか、

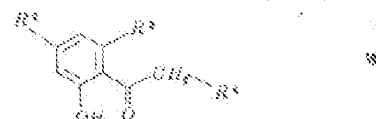
(f) 溶液中にて塩基の存在下に前記式Ⅱのフェノールをオキソ塩化リンまたはジベンジルホスホロクロリダートと反応させ、次いで必要により、加水分解または加水分解し、所望により、得られる化合物を塩に転換するか、或いは

(g) 溶液中にて酸媒の存在下に前記式Ⅱのフェノールをアシル化されていてもよいグリコールハライドと反応させ、次いで、必要により、アシル基を除去する

ことを特徴とする特許請求の範囲第Ⅰ項記載の式Ⅰの化合物およびそれらの製薬学的に許容しうる塩の製造方法。

2.3 特許請求の範囲第Ⅰ項記載の式Ⅰの化合

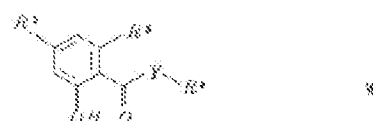
- 16 -



〔式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は式Ⅰにおけると同様の意味を有する〕

のケトンをヒドロキシルアミンの塩と反応させるか、

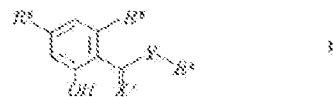
(f) 溶液中にて塩基の存在下に一般式



〔式中、 $Y$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^3$  は式Ⅰにおけると同様の意味を有する〕

のカルボニル化合物を五価化リンと反応させるか、

(g) 塩基の存在下に一般式



- 16 -

物またはそれらの製薬学的に許容しうる塩の少なくとも一種を活性成分として含有する製薬学的組成物。

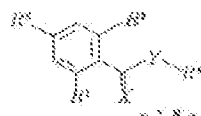
2.1 特許請求の範囲第Ⅰ項記載の式Ⅰの化合物またはそれらの製薬学的に許容しうる塩の塩血凝固物のタイムス液薬の製造における使用。

2.2 特許請求の範囲第Ⅰ項記載の製造方法またはそれらの項から化学的に同等な方法によって製造した特許請求の範囲第Ⅰ項記載の式Ⅰの化合物またはそれらの製薬学的に許容しうる塩。

### 3 発明の詳細な説明

本発明は新規な置換ベンゼン化合物、その製造方法およびそれらを含有する抗ウイルス剤に関する。

更に詳しくは、本発明は一般式



- 18 -

(式中、Xは酸素原子もしくは硫黄原子またはヒドロキシイミノ基を示し；Yはメチレン基またはイミノ基を示し；R<sup>1</sup>は水酸基、ホスホノキサン基、グリコシルオキサン基、アシル化されたグリコシルオキサン基、アシルオキサン基または低級アルコキシカルボニルオキサン基を示し；R<sup>2</sup>は、低級アルコキシ基、低級アルケニルオキサン基または低級アルキルチオ基を示し；R<sup>3</sup>は低級アルコキシ基を示し；R<sup>4</sup>は低級アルキル基、 $\alpha$ -低級アルコキシベンゾイル基または置換もしくは非置換フェニル基、ベンジル基、ビリジノメチル基、フルアリル基、テトラヒドロフルフリル基、アニル基、テトラヒドロチニル基、ピロリルメチル基、ピロリニルメチル基またはピロリジニルメチル基を示す、但し、R<sup>4</sup>がアルキル基、フェニル基、置換フェニル基、ベンジル基または

$\alpha$ -ヒドロキシベンジル基を示す場合には、Yはメチレン基を示すことはなく；更にまた、R<sup>4</sup>が $\beta$ -メトキシベンジル基を示し、且つYがメチレン基を示す場合には、R<sup>1</sup>およびR<sup>2</sup>は異なる基を示すものとする）で置わされる四置換ベンゼン化合物およびそれらの製薬学的に許容しうる塩に関する。

グリコシルオキサン基およびアシル化されたグリコシルオキサン基の好ましい例は、 $\beta$ -D-グルコピラノシルオキサン基およびテトラ- $\alpha$ -D-グルコピラノシルオキサン基である。アシルオキサン基としては置換原子数2〜18個の脂肪族または芳香族酸から誘導したものが好ましく、例えばアシルオキサン基は、アセトキシ基、プロピオニルオキサン基、ブチリルオキサン基、オリーブチリルオキサン基、ジバコイルオキサン基、ステアロ

イルオキサン基およびベンゾイルオキサン基であることが好ましい。低級アルコキシカルボニルオキサン基は1個までの置換原子を有するものが好ましく、例えばエトキシカルボニルオキサン基であることが好ましい。低級アルコキシ基は1〜8個の炭素原子を有するものが好ましく、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基またはブトキシ基等の1〜4個の炭素原子を有するものが特に好ましい。低級アルキルチオ基は1〜8個の炭素原子を有するものが好ましく、メチルチオ基等の1〜4個の炭素原子を有するものが特に好ましい。低級アルケニルオキサン基は2〜7個の炭素原子を有するものが好ましく、アリルオキサン基および3-メチル-2-ブテニルオキサン基等の

2〜8個の炭素原子を有するものが特に好ましい。置換フェニル基の好ましい例は、 $\beta$ -メトキシフェニル基等の低級アルコキシフェニル基である。ベンジル基の好ましい例は1個もしくはそれ以上の置換基、例えば水酸基、ヒドロゲン、低級アルキル基、低級アルコキシ基、低級アルキルチオ基、アミノ基、ジアルキルアミノ基、アリルオキシ基、ベンジルオキシ基およびアルケニルオキシ基で置換されたベンジル基、特に $\alpha$ -ヒドロキシベンジル基、 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -メトキシベンジル基、 $\alpha$ -クロロベンジル基、 $\alpha$ -メチルベンジル基、 $\beta$ -メトキシベンジル基、 $\alpha$ -メトキシベンジル基、 $\alpha$ - $\beta$ -メトキシベンジル基、 $\beta$ -ブトキシベンジル基、 $\beta$ -(メチルチオ)ベンジル基、 $\beta$ -(ジメチルアミノ)ベンジル基、 $\beta$ -(アリルオキシ)ベンジル基、 $\beta$ -(ベンジルオキシ)ベンジル基、および $\alpha$ 、 $\beta$ -1-メチレンジ



オキシベンジル基である。ポリフルメタル基の好ましい例としては、4-ピリジルメタル基である。置換フルフリル基、テニル基およびピロリルメタル基およびそれらの置換誘導体の好ましい例としては、フルフリル基、5-メチルフルフリル基、テトラヒドロ-5-メチルフルフリル基、2-テニル基、テトラヒドロ-2-テニル基、および5-ピロリルメタル基である。

一般式Iで表わされる化合物の好ましい群は、式中 $R^2$ が、低級アルコキシ基または低級アルケルオキシ基を示し、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^6$ 、 $X$ および $Y$ が前記の定義に該当するものである。

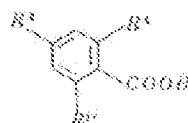
式中 $R^1$ が水素基、低級アルコニルオキシ基、ベンゾイルオキシ基、ホスホノオキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基を示し、 $R^2$ が低級アルコキシ基または低級アルケニルオキシ基を示し、 $R^3$ が、低級アルコキシ基を示し、 $R^4$ が置

- 23 -

〔式中、 $X$ 、 $R^1$ 、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は式Iにおけると同様の意味を有する〕

で表わされる化合物を水素添加するか、

(b) 一般式



〔式中、 $R^2$ および $R^3$ は式Iにおけると同様の意味を有し、 $R^4$ は保護された水素基を示す〕

で表わされるカルボン酸の反応性誘導体を一般式



〔式中、 $R^4$ は一般式Iにおけると同様の意味を有する〕

で表わされる化合物と反応させ、次に保護された水素基の保護部分を除去するか、

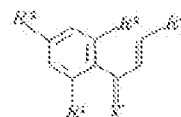
(c) 第三級アミン中にて一般式

- 24 -

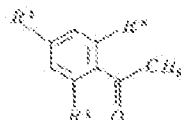
換フェニル基を示し、更に、 $Y$ が酸素原子または硫黄原子を含み且つ $Y$ がメチレン基またはイミノ基、特に $Y$ がイミノ基を示す一般式Iの化合物もまた好ましい。特に興味のある化合物は、4-エトキシ-2-ヒドロキシ-5-メトキシ-N-[( $\alpha$ -メトキシベンジル)ベンゾイルド、 $\alpha$ -[( $\alpha$ -アミノアルミノ)カルボニル]-5-エトキシ-3-メトキシフェニル 二水素 ホスフエートおよびそれらのジナトリウム塩である。

本発明の製造方法によれば、一般式Iの新規な四置換ベンゼン化合物およびそれらの製薬学的に許容しうる塩は、

(a) 溶液中にて懸濁の存在下に一般式



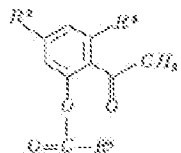
- 24 -



〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は式Iにおけると同様の意味を有する〕

のアセトフェノンをキウ素と反応させ、得られる塩を前記式8のアミンと反応させるか、

(b) 溶液中にて塩基の存在下に一般式

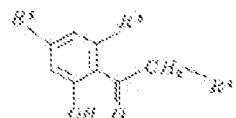


〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$ および $R^4$ は式Iにおけると同様の意味を有する〕

のエステルを酸置換反応に付すか、

(c) 溶液中にて一般式

- 25 -



〔式中、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^1$  は式(1)におけると同様の意味を有する〕

のケトンとヒドロキシルアミンの塩と反応させるか、

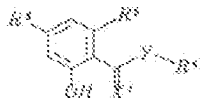
(f) 溶液中にて塩基の存在下で一般式



〔式中、 $Y$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^1$  は式(1)におけると同様の意味を有する〕

のカルボニル化合物を五価化リンと反応させるか、

(g) 塩基の存在下で一般式



- 27 -

水素で処理することによつて行うことができる。

態様(f)に於て反応は、式(1)のカルボニル化合物の反応性誘導体を式(2)のアミンと反応させ、次いで得られる化合物の保護された水酸基の保護部分を除去することによつて行うことができる。かかる式(1)のカルボニル化合物の反応性誘導体の好ましい例としては、強化アシル、臭化アシル等のハロゲン化アシルおよび *N*-ヒドロキシアクトンイミドエステル、 $\alpha$ -エトキシカルボキシエステル等の活性エステルである。保護された水酸基の保護部分の除去は、それ自体公知の方法によつて行うことができる。

態様(g)に於て反応は新成反応である。この反応を行うには、昇温下でトリジン、ルチジン等の第三級アミン中にて式(1)のアセトフェノンをヨウ素と反応させ、次いで得られる塩を式(2)のアミンと反応させる。

態様(h)に於て塩基触媒による新成は、ベンゼン、

特開昭57-122035(B)

〔式中、 $Y$ 、 $R^2$ 、 $R^3$  および  $R^1$  は式(1)におけると同様の意味を有し、 $X^1$  は酸素原子または硫黄原子を示す〕

のフェノールをアシル化剤と反応させるか、

(h) 溶液中にて塩基の存在下で前記式(1)のフェノールをオキシ塩化リンまたはジベンジルホスホロキスホリダーと反応させ、次いで必要により、加水分解または加水素分解し、所望により、得られる化合物を塩に転換するか、或いは

(i) 溶液中にて触媒の存在下で前記式(1)のフェノールをアシル化されていてもよいグリコシルライドと反応させ、次いで、必要により、アシル基を除去する

ことにより製造する。

態様(h)に従う水素触媒は、溶液(例えばクロロホルム)中にて触媒(例えばパラジウム塩、パラジウムカーボン等)の存在下に、式(1)の化合物を

- 28 -

トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン等の溶液中にて炭酸カリウム、水素化ナトリウム、ナトリウムアミド等の塩基の存在下に式(1)のエステルを転位反応に付することによつて行うことができる。

態様(i)に従うオキシム化は、ジメチルホルムアミド等の溶液中にて式(1)のケトンとヒドロキシルアミンの塩と反応させることによつて行うことができる。

態様(j)に従う反応は、二価化炭素等の溶液中にてトリエタールアミン等の塩基の存在下で式(1)のカルボニル化合物を五価化リンと反応させることによつて行うことができる。

態様(k)に於て式(1)のフェノールの水酸基のアシル化は、触媒ナトリウム、トリジン、トリエタールアミン、 $N$ -[ジエチルアミノ]ピリジン等の塩基の存在下、無水酢酸、エトキシカルボキシル

リド、無水ステアリン酸、ベンゾイルクロリド等のアシル化剤によつて処理するそれ自体公知の方法によつて行うことができる。

図5例に従う式Ⅱのフェノールの水酸基のリン酸化は、ベンゼン、トルエン、トリエチルアミン等の希液中、トリエチルアミン、*N*、*N*-ジイソプロピルアミン等の塩基の存在下に、オキシン塩化リンまたはジベンジルホスホロクロリダートで処理するそれ自体公知の方法によつて行うことができる。オキシン塩化リンを使用する場合に、反応物を加水分解に付し、ジベンジルホスホロクロリダートを使用する場合には、反応物を加水分解に付す。かくして得られる式Ⅱの化合物のリン酸化物は、それ自体公知の方法によつて更に転換してもよい。

図5例に従う式Ⅱのフェノールの水酸基のグリコシル化は、水酸基がアセチル基、ベンジル基等

の保護基で保護されているハロゲン化グリコシルで処理するそれ自体公知の方法によつて行うことができる。可及しいグリコシルは、グルコシル、マンノシル、グルコサミール等である。

本発明により開示される式Ⅰの化合物は抗ウイルス活性を示し、特に0.01~27mg/kgの投与においてヒト子宮頸癌(Hela)細胞株及びヒト、猿痘ウイルス(rhinoviruses)の増殖(replication)を抑制する。

また本発明は、式Ⅰの化合物またはそれらの製薬学的に許容しうる塩を含有する抗ウイルス剤に関する。式Ⅰの化合物は、特にある種のピコルナ属(Picornavirus group)のウイルスに対して活性であり、以下の化合物は特に強い抗ウイルス活性を有する：

1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-

-32-

1-プロパノール、

5-エトキシ-3-メトキシ-2-[(3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル)フェニル]アセテート、

4-エトキシ-2-ヒドロキシ-5-メトキシ-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド、

2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-

[(3-(メチルサオ)ベンジル)ベンズアミド、

2-[(3-(4-アリルオキシ)ベンジル)アミノ]カルボニル)-3,5-ジメトキシフェニル-ベンズアート、

1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-5-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノール、

5-エトキシ-3-メトキシ-2-[(3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル)フェニル]エチル-カルボナート、

-33-

2-[(3-アミルアミノ)カルボニル)-5-エトキシ-3-メトキシフェニル-二水素ホスファート、

ジナトリウム-2-[(3-アミルアミノ)カルボニル)-5-エトキシ-3-メトキシフェニル-ホスファート、

2-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-プロパノキシ-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド、

4-(4-アリルオキシ)-2-ヒドロキシ-5-メトキシ-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミド、

2-ヒドロキシ-5-メトキシ-4-(3-メチル-2-ブチルオキシ)-N-(3-メトキシベンジル)ベンズアミドおよび

ジナトリウム-2-[(3-アミルアミノ)カルボニル)-3-メトキシ-5-プロパノキシフェニル-ホスファート。

-34-

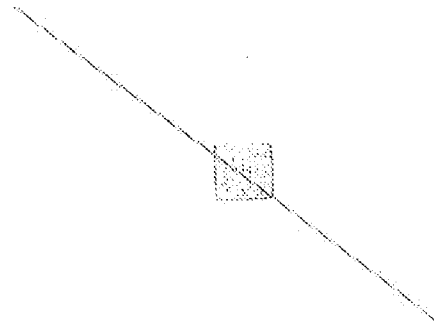
## 抗ウイルス活性

ヒト子宮頸癌細胞 ( $8 \times 10^4$ ) の懸濁物を、真珠ウイルスより  $P$  ( $3 \times 10^3$  倍のプラーク (plaque) を形成する単位、 $PFU$ ) と混合し、細胞を吸着させた試験化合物を含むマイグロチストプレートに加えた。次いで、この細胞を、2% 牛血清、1% トリプトファン濃度血清、 $1.60 \times 10^4$   $PFU$  の乾燥ストレプトマイシンおよび20単位/ ml のペニシリンGを含むイーグル (Eagle) の最少必須培地で培養した。ウイルスによる細胞毒性感染 ( $C$ 、 $P$ 、 $B$ ) および細胞毒性は、33°C で5日間培養した後、顕微鏡により観察した。試験化合物の抗ウイルス活性 ( $IC_{50}$ ) は、対照培養物と比較した時ウイルス  $C$ 、 $P$ 、 $B$  を50% 抑制する濃度により表わす。細胞毒性は、毒性の効果が観察されたときの最少濃度 (細胞毒性濃度)。

- 35 -

試験結果を第1表に示し、本発明の化合物は、その細胞毒性量より410~10000倍低い濃度で抗ウイルス活性を示すことを證明する。

加えて、各種ウイルスの各種の血液型に対する1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-8-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-3-プロパノン (化合物A) および4-エトキシ-2-ヒドロキシ-8-メトキシ-N-(2-メトキシベンジル) ベンズアミド (化合物B) の抗ウイルススペクトルを第2表に示す。



- 36 -

第 1 表

化 合 物	$IC_{50}$ ( $\mu g/ml$ )	細胞毒性 ( $\mu g/ml$ )
1-(2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシフェニル)-3-[2,4-(2,4-ジクロロベンジロキシ)フェニル]-3-プロパノン	0.03-0.3	> 8
1-(2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシフェニル)-3-[2,4-(2,4-ジクロロベンジロキシ)フェニル]-3-プロパノン	0.02-0.03	8
1-(2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシフェニル)-3-[2,4-(2,4-ジクロロベンジロキシ)フェニル]-3-プロパノン	0.01-0.08	> 8
1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-3-プロパノン	0.002	> 8
3-エトキシ-2-ヒドロキシ-8-メトキシ-N-(2-メトキシベンジル)ベンズアミド	0.03-0.8	> 10
3-エトキシ-2-ヒドロキシ-8-メトキシ-N-(2-メトキシベンジル)ベンズアミド	0.001	> 8
1-(2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシフェニル)-3-[2,4-(2,4-ジクロロベンジロキシ)フェニル]-3-プロパノン (2-異性体)	0.03	> 10
1-(2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシフェニル)-3-[2,4-(2,4-ジクロロベンジロキシ)フェニル]-3-プロパノン (2-異性体)	0.3-0.9	> 10

第1表(続き)

注 意 事	$I C_{50}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	細胞毒性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
1- (2-エトキシ)-4,6-ジメトキシ-N-( $\beta$ - メチル-3-(4-メトキシベンゾイル)ペンチル)-5- チオペンチル-1-プロパノール	0.2	> 8
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.03-0.1	> 10
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.03-0.1	> 8
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.003-0.01	> 8
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.002	> 8
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.01-0.03	8
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.01-0.03	> 24
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.03-0.1	> 8
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.9	> 8
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.1-0.3	23

第1表(続き)

注 意 事	$I C_{50}$ ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )	細胞毒性 ( $\mu\text{g}/\text{ml}$ )
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-( $\beta$ - メチル-3-(4-メトキシベンゾイル)ペンチル)-5- チオペンチル-1-プロパノール	0.022	8
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.1	10
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.9	> 8
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.01-0.03	0.2
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.01-0.03	8
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.004-0.01	0.7
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.004-0.1	8
2-エトキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4- メトキシベンゾイル)ペンチル)-5-チオペンチル-1- プロパノール	0.002	> 10

— 10 —

[illegible]

2000

[illegible]



第 2 表

ウイルス株	LD <sub>50</sub> (mg/kg)	
	化合物A	化合物B
細胞ウイルス1A	0.03 ~ 0.09	0.009 ~ 0.027
1B	0.03 ~ 0.09	0.009 ~ 0.009
2	0.001	0.001
3	0.012 ~ 0.037	0.009
14	0.1 ~ 0.3	0.009 ~ 0.027
16	-	0.009
21	<0.001	<0.001
23	0.004	-
24	0.01 ~ 0.03	-
25	0.01 ~ 0.03	-
33	-	0.001 ~ 0.009
34	0.03 ~ 0.09	0.001 ~ 0.004
35	-	0.003 ~ 0.009
36	-	0.009 ~ 0.009
39	0.012 ~ 0.037	0.009
44	-	0.009
46	0.007 ~ 0.021	-
47	-	0.009
50	0.004 ~ 0.012	0.001
58	-	0.009

- 44 -

ヒト子宮頸癌 (HeLa) 細胞の増殖を阻害抑制する抗癌剤は、それぞれ0.009 mg/kg (A) および0.009 mg/kg (B) である。

前記したように、式1の化合物およびそれらの製剤学的に許容しうる塩は、ウイルス病、特に普通感冒に対する薬剤として製剤学的製剤の形で使用することができる。

製剤学的製剤物は、適合する製剤学的担体と共に防お抗ウイルス性化合物の少なくとも1種を含む。例として、例えば溶液剤、錠剤、散剤、注射剤、錠剤、錠剤およびインターフェロン誘導剤等の他の製剤学的に低性な化合物をも含有することができる。製剤の形態は、例えば錠剤、カプセル剤、丸剤、粉末および顆粒等の経口投与用の固体は、例えば溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル等の注射または経口投与用の液体は、例えば錠剤、懸濁液または乳濁液等の非経口投与用

の剤剤、ならびに例えば溶液、乳濁液、懸濁液、散剤、錠剤、錠剤、錠剤およびエリキシル等の経口投与用の剤剤を含む。

前記製剤学的製剤物は、活性成分の濃度が治療の対象となる特定のウイルス感染に対する最少阻止濃度より大となるように投与することができるようなものである。

治療のための投与量は、投与経路、年齢、体重および患者の状態、ならびに治療すべき特定の疾患に応じて決まる。一般に、成人について、普通感冒に使用するための投与量は、例えば経口投与の場合、約100~200mg、1日3~6回であり、局所適用の場合、約0.1~100mg/kg、1日3~6回である。

- 45 -



以下、実施例により本発明を更に説明する。

### 実 施 例 1

クロロホルム10g中の4'-エトキシ-2'-ヒドロキシ-4, 6'-ジメトキシカルボン32.8g等の溶液を、常圧下、常温で、30gパラジウムカーボン3.0g等の存在下に2時間を反応させた。反応をろ過により除去し、クロロホルム30mlで洗浄した。ろ液と洗液とを合して常圧下、常温で蒸発して、結晶性残渣を得た。残渣をメタノールから再結晶して1-(4'-エトキシ-2'-ヒドロキシ-6'-メトキシフェニル)-3-(4'-メトキシフェニル)-1-プロパノール3.02g等を減圧10.5 $^{\circ}$ ～10.1 $^{\circ}$ での無色針状結晶として得た。

### 実 施 例 2

実施例1において述べたと同様にして、表3表に示した対応するカルボンから、同様に示した生成物を得た。

- 47 -

第 3 表

カルボン	生成物
2'-ヒドロキシ-4, 6'-ジメトキシカルボン	1-(2'-ヒドロキシ-4, 6'-ジメトキシフェニル)-3-(4'-メトキシフェニル)-1-プロパノール；融点11.0 $^{\circ}$ ℃ (メタノールから再結晶した)
2'-ヒドロキシ-4', 6'-ジメトキシ-4-(メチルチオ)カルボン	1-(2'-ヒドロキシ-4, 6'-ジメトキシフェニル)-3-(4-(メチルチオ)フェニル)-1-プロパノール；融点8.4 $^{\circ}$ ～8.6 $^{\circ}$ ℃ (メタノール)
2'-ヒドロキシ-4', 6'-ジメトキシ-3, 4-(メチレンジオキシ)カルボン	1-(2'-ヒドロキシ-3, 4'-ジメトキシフェニル)-3-(3, 4-(メチレンジオキシ)フェニル)-1-プロパノール；融点12.45 $^{\circ}$ ℃(メタノール)
2'-ヒドロキシ-4', 6'-ジメトキシ-4-メチルカルボン	1-(2'-ヒドロキシ-4, 6'-ジメトキシフェニル)-3-(4-メチルフェニル)-1-プロパノール；融点12.8 $^{\circ}$ ～12.8 $^{\circ}$ ℃ (メタノール)
3-クロロ-2'-ヒドロキシ-4', 6'-ジメトキシカルボン	3-(3-クロロフェニル)-1-(2'-ヒドロキシ-4, 6'-ジメトキシフェニル)-1-プロパノール；融点19.45 $^{\circ}$ ℃ (ベンゼン/ヘキサン)
2'-エトキシ-6'-ヒドロキシ-4, 6'-ジメトキシカルボン	1-(3'-エトキシ-6'-ヒドロキシ-4'-メトキシフェニル)-3-(4'-メトキシフェニル)-1-プロパノール；融点10.8 $^{\circ}$ ～10.8 $^{\circ}$ ℃(ベンゼン/ヘキサン)

## 実 施 例 3

クロロホルム5g中の2'-ヒドロキシ-4'-  
6'-ジメトキシ-3-（5-メチル-2-フリル）  
プロピオフェノール5gの溶液を、減圧下、窒  
素で、1.0gパラジウムカーボン5gの存在下  
にて4時間水素添加した。溶液をろ過により除去  
した後、ろ液を溶媒留去して油状残留を得、これ  
を少量のベンゼンに溶解した。溶液をシリカゲル  
カラムに付して、カラムをヘキサン/酢酸エチル  
（5/1）、 $V/V$ にて溶出し、シクロヘキサン  
/酢酸エチル（4/1）、 $V/V$ を用い、シリカ  
ゲル薄層クロマトグラフィーでモニターしたとき、  
二成分、A（ $R_f$ は0.8）およびB（ $R_f$ は0.6）  
を得た。成分Bを溶媒留去し、ベンゼン/ヘキサ  
ンから再結晶化して、1-（2-ヒドロキシ-4-  
6-ジメトキシフェニル）-3-（5-メチル  
-2-フリル）-1-プロパイン1.5gを得た。

- 5 8 -

アセトン5g中の2'、4'-ジヒドロキシ-6'-  
メトキシアセトフェノン1.5g、ヨウ化アロピ  
ル1.5gおよび新水炭酸カリウム2.5gの混  
合物を、1.5時間加熱反応した。冷却後、混合物  
を水30gで希釈し、ジクロロメタン30gずつ  
で3回抽出した。合併したジクロロメタン抽出液を  
水で洗浄し、炭酸ナトリウムで乾燥し、ろ過後  
ろ去して、希2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-4'-  
プロピシアセトフェノンを黄褐色結晶として得  
た。

原料物を6'-メトキシ-ペンズアルデヒド  
1.2gを含むアセトフェノール5gに溶解し、こ  
れに1.5g水酸化ナトリウム水溶液4gを加えた。  
室温で3日間反応後、混合物を塩酸でpH3-4  
に調整し、酢酸エチル30gずつで3回抽出した。  
合併した酢酸エチル抽出液を水で洗浄し、炭酸ナト  
リウムで乾燥し、ろ過後ろ去して、無状残留を得た。

- 5 9 -

0.2% 0.5%の無色結晶として得た。

成分Bを同様に処理して、1-（3-ヒドロキ  
シ-4'-6'-ジメトキシフェニル）-3-（4-メト  
キシプロピル）-1-プロ  
ピノシ2.5gを融点57.5℃の無色針状結晶として  
得た（石油エーテルから再結晶した）。

## 実 施 例 4

2'-ヒドロキシ-4'-6'-ジメトキシ-4'-  
プロピシカルコン1.5gを、実施例1において述  
べたと同様にして水素添加した。1-（3-ヒド  
ロキシ-6'-メトキシ-4'-プロピシフェニル）  
-3-（4-メトキシフェニル）-1-プロパノ  
ン1.5gを融点55℃-56℃の無色針状結晶と  
して得た。

出発原料として使用した2'-ヒドロキシ-4-  
6'-ジメトキシ-4'-プロピシカルコンは、以  
下の様に製造した：

- 5 6 -

炭酸をメタノールから再結晶化して、2'-ヒド  
ロキシ-4'-6'-ジメトキシ-4'-プロピシカル  
コン1.5gを融点55℃-56℃の黄色針状結  
晶として得た。

## 実 施 例 5

実施例1において述べたと同様にして、2'-ヒ  
ドロキシ-4'-6'-ジメトキシ-4'-プロピシカル  
コン1.5gを融点55℃-56℃の黄色針状結  
晶として得た。

出発原料は、ヨウ化アロピルの代わりにヨウ化イ  
ソプロピルを使用した場合、実施例4において  
述べたと同様にして製造した。

## 実 施 例 6

2'-ヒドロキシ-6'-6'-ジメトキシ-4'-  
（メチルチオ）カルコン1.2gをクロロホルム

- 5 7 -

1.0 mlに溶解した。溶液を、常圧下、窒素で、1.0 mlパラジウムカーボン1.0 gの存在下、3時間水素添加した。粗産物をろ過により除去した後、ろ液を溶媒留去して淡黄色残渣を得、これをメタノールから再結晶化した。1-(2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-4'-(メチルチオ)フェニル)-3-(4'-メトキシフェニル)-1-プロパノール1.0 gを融点12.7°-12.7.5でのクリーム色針状結晶として得た。

出発原料は以下の様に調製した。

エタノール5 ml中の2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-4'-(メチルチオ)アセトフェノン1.2 gとターメトキシベンズアルデヒド1.2 gとの溶液を、1.5 ml水酸化ナトリウム水溶液4 mlを加えた。窒素で24時間攪拌後、混合物を水1.0 mlで希釈し、1/4量で酸性にした。生じた結晶性の沈殿をろ過により採取し、少量の0.05メタノール

- 53 -

カゲル(6.0 g/ヘキサン中)カラムに付し、カラムをヘキサン/酢酸エチル(1:1、V/V) 6.0 mlで洗出した。洗出液から溶媒を除去し、次いで酢酸エチルから再結晶化して、2-(ベンジルオキシ)-4,6-ジメトキシ-6-(ターメトキシベンジル)ベンズアミド1.0 gを融点12.3°-12.4での無色針状結晶として得た。

クロロホルム2.0 ml中の純ベンズアミド1.0 gの溶液を、常圧下、窒素で、1.0 mlパラジウムカーボン1.0 gの存在下で48時間水素添加した。粗産物をろ過により除去し、引き残る液を溶媒留去して、結晶性残渣を得た。粗産物をメタノールから再結晶化して、2'-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-6-(ターメトキシベンジル)ベンズアミド1.0 gを融点10.8°-10.9での無色針状結晶として得た。

出発原料として使用した2-(ベンジルオキ

- 54 -

シド)で溶解し、メタノールから再結晶化して、2'-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-6-(ターメトキシ)カルボン1.0 gを融点14.5°-14.7での無色針状結晶として得た。

※ 例 7

2-(4'-ベンジイルオキシ)-4,6-ジメトキシ安息香酸1.0 gを塩化チオニル5 mlで溶解し、粗産物を窒素で、1時間攪拌した。ベンゼンと共に溶媒留去を繰り返して、過剰の塩化チオニルを除去して、油状物を得、これをベンゼン5 mlで溶解した。粗産物を、ベンゼン5 ml中のターメトキシベンジルアミン1.8 mlの凍結残渣に滴下した。窒素で17時間攪拌後、混合物を酢酸エチル5.0 mlで希釈し、常圧ろ過および水で固液洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下、溶媒留去して、油状物1.0 gを得た。

該油状物をベンゼン2 mlで溶解し、粗産物をシ

- 55 -

ジ-4,6-ジメトキシ安息香酸は以下の様に調製した。

アセトン2.0 g中の2'-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ安息香酸メチル7.5 gと無水硫酸カリウム2.0 gとの混合物を酢酸エチル2.0 mlの溶液を滴下した。窒素で18時間攪拌後、混合物をろ過した。ろ液を減圧下、溶媒留去して油状物を得、これをクロロホルム5.0 mlで溶解した。粗産物を水4.0 mlで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去して、粗2-(ベンジルオキシ)-4,6-ジメトキシ安息香酸メチル7.5 gを無色油状物として得た。

該粗メチル7.5 gをジオキサン/メタノール(4:1、V/V) 2.0 gに溶解した。この溶液に2.4 ml水酸化ナトリウム溶液2.0 mlを加え、混合物を18時間加熱攪拌し、冷却後、塩

- 56 -

濃縮させた。生じた結晶性物質をろ過により採  
取し、酢酸エチルで洗浄して、2-(4-ベンジルオ  
キシ)-4,6-ジメトキシ安息香酸487を収  
得167°-188°の無色針状結晶として得た。

#### 例 8

実施例7において述べたと同様にして、2-(  
4-ベンジルオキシ)-4,6-ジメトキシ安息香  
酸(実施例7の出発原料として製造した)および  
第1表に示したそれぞれのアミンから、同様に示  
した生成物を得た。

- 57 -

#### 第 4 表

ア ミ ン	生 成 物
4-メトキシアニリン	2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-(4-メトキシフェニル)ベンズアミド; 融点181°-182°(メタノールからの結晶化)
ベンジルアミン	N-ベンジル-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンズアミド; 融点88° (メタノール)
m,p-(メチレンジオキシ)ベン ジルアミン	2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-(m,p-メチレンジオキシベンジル) ベンズアミド; 融点118°-119°(メタノール)
m-メトキシベンジルアミン	2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-(m-メトキシベンジル)ベンズアミド; 融点95°-98°(メタノール)
p-メチルベンジルアミン	2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-(p-メチルベンジル)ベンズアミド; 融点108°-109.5°(メタノール)
p-クロロベンジルアミン	N-(p-クロロベンジル)-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンズアミド; 融点101°-102°(メタノール)
2-(4-アミノフェニル)フラン	N-フルフリル-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンズアミド; 融点74°- 75°(メタノール)
メチルアミン	2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-メチルベンズアミド; 融点144°- 145.5°(メタノール)
m-(ベンジロキシ)-p-メト キシベンジルアミン	2-ヒドロキシ-N-(m-ヒドロキシ-p-メトキシベンジル)-4,6-ジメト キシベンズアミド; 融点144°-145°(メタノール)

アミーン	実 験 例
m- <i>p</i> -ジメトキシベンジルアミン	2-ヒドロキシ-4,8-ジメトキシ-N-〔m- <i>p</i> -ジメトキシベンジル〕ベンズアミド; 融点115°~118°C(メタノール)
<i>p</i> -ブトキシベンジルアミン	N-〔 <i>p</i> -ブトキシベンジル〕-2-ヒドロキシ-4,8-ジメトキシベンズアミド; 融点88°~89°C(メタノール)
<i>p</i> -ヒドロキシベンジルアミン	2-ヒドロキシ-N-〔 <i>p</i> -ヒドロキシベンジル〕-4,8-ジメトキシベンズアミド; 融点179°~177°C(メタノール)
<i>p</i> -〔ジメチルアミノ〕ベンジルアミン	N-〔 <i>p</i> -〔ジメチルアミノ〕ベンジル〕-2-ヒドロキシ-4,8-ジメトキシベンズアミド; 融点79°~82°C(メタノール)
<i>p</i> -〔メチルサオ〕ベンジルアミン	2-ヒドロキシ-4,8-ジメトキシ-N-〔 <i>p</i> -〔メチルサオ〕ベンジル〕ベンズアミド; 融点119°~122°C(メタノール)
<i>p</i> -〔ベンジルオキシ〕ベンジルアミン	N-〔 <i>p</i> -〔ベンジルオキシ〕ベンジル〕-2-ヒドロキシ-4,8-ジメトキシベンズアミド; 融点109°~113°C(メタノール)
2-フェニルアミン	2-ヒドロキシ-4,8-ジメトキシ-N-〔2-フェニル〕ベンズアミド; 融点88°C(メタノール)
テトラヒドロ-2-フェニルアミン	2-ヒドロキシ-4,8-ジメトキシ-N-〔テトラヒドロ-2-フェニル〕ベンズアミド; 融点81°~82°C(メタノール)

- 59 -

## 実 験 例 9

ジメチルアミン2.0g中の無水銅7.5gをいり出熱材料として減勢した2-〔ベンジルオキシ〕-4,8-ジメトキシ安息香酸(1.8g)とN-ヒドロキシマロンイミド4.0gとの塩化銅溶液、ブツクロヘキシルカルボジイミド8.8gを加えた。混合物を室温で1.5時間攪拌した後、ろ過した。ろ液を溶媒除去すると油状物が得られ、これをシリカゲル0.5gのクロマトグラフィーで付し、ヘキサン/酢酸エチル(4:1、V/V)で解出した。抽出物を溶媒除去して、シロップ状物質を得、これを常圧で乾燥すると結晶として固化した。

前記に従って得られた固体2.2gをジメチルホルムアミド50mlに溶解した。得られた溶液を2-メトキシベンジルアミン8.8gを加え、室温で攪拌した。1.5時間後、混合物を1/4濃度2.0mlで希釈し、酢酸エチル5.0mlずつで3回抽出した。

合併した酢酸エチル抽出物を水で洗淨し、乾燥ナトリウムで乾燥し、溶媒除去して、結晶性残渣を得た。酢酸エチル/ヘキサンから残渣を再結晶化して、2-〔ベンジルオキシ〕-4,8-ジメトキシ-N-〔*p*-メトキシベンジル〕ベンズアミド2.2gを融点123°~124°Cの無色針状結晶として得た。

実例7に記述の加水分解より、得ベンズアミドのベンジル基を除去して、融点105°~108°Cの2-ヒドロキシ-4,8-ジメトキシ-N-〔*p*-メトキシベンジル〕ベンズアミドを得た。

## 実 験 例 10

ジリジン2.5g中の2-ヒドロキシ-4,8-ジメトキシアセトフェノン2.8gの溶液に、ブツクロヘキシルカルボジイミド1.27gを加えた。混合物を100°Cで1時間加熱して、溶液を得た。冷却後、溶液をエーテ

- 60 -

- 61 -

ル 5.0 g および少量の冷水で懸濁し、減圧下で乾燥して、粗 1-〔(2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンゾイル)メチル〕ペリジウムソージド 2 g を褐色粉末として得た。

粗ペリジウム塩 1 g を 4-メトキシベンゾイルアミン 5.1 g 中に加え、混合物を 80℃ で 7 時間加熱した。冷却後、混合物を 1 N 塩酸 20 ml 中に注いだ。得られた懸濁液をジクロロメタン

1.0 g ずつ 2 回抽出した。得したジクロロメタン抽出液を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、溶液を蒸発すると無定形塊 0.4 g が得られ、これをヘキサン/酢酸エチル (3:1, V/V) を溶出に使用するシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。抽出液から溶液を除去し、引き続いて残液をメタノールから再結晶化して、融点 108° ~ 108.5° の 2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-〔(4-メトキシベンゾイル)ベン

- 82 -

#### 実施例 12

ペリジン 2 g 中の 4-メトキシ-2-ヒドロキシ-8-メトキシベンゾイルアミン 3.8 g と 4-メチル 2 g との混合物を 1.0 g で 1 時間加熱した。

得られた混合物を抽出し、乾燥して、再度 1.0 g で 1 時間加熱した。冷却後、混合物をろ過し、固体残液をエーテル 1.0 g および水 1.0 g で洗浄、次いで減圧下、80℃ で 3 時間乾燥した。1-〔(4-メトキシ-2-ヒドロキシ-8-メトキシベンゾイル)メチル〕ペリジウムソージド 1.8 g を褐色固体として得た。

粗ペリジウム塩 1.8 g を 4-メトキシベンゾイルアミン 1.0 g 中に加え、乾燥した混合物を、窒素雰囲気下、80℃ で 1 時間加熱した。冷却後、混合物を酢酸エチル 2.0 g および水 1.0 g で処理した。酢酸エチル相を分離し、水相を酢

- 83 -

酸相 4.1 g を得た。

#### 実施例 13

実施例 12 において述べたと同様にして、同実施例において得られたペリジウム塩および粗 3 度式示したそれぞれのアミンから、同様に示した生成物を得た。

表 11

アミン	生成物
3-〔(アミノメチル)ベンゾイル〕	2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-〔(4-ペリジル)メチル〕ベンゾイルアミド; 融点 114° ~ 115° (エーテルから再結晶した)
4-〔(アミノメチル)ベンゾイルアミン〕	N-〔(4-〔(アミノメチル)ベンゾイル)ベンゾイル〕-2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンゾイルアミド; 融点 83° ~ 84° (メタノール)
2-〔(アミノメチル)ベンゾイル〕	2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-〔(2-ペリジル)ベンゾイルアミド; 融点 118° ~ 119° (エーテル)

- 84 -

酸エチル) 5.0 g で抽出した。得した酢酸エチル抽出液を酢酸 1.0 g ずつ 2 回、炭酸水素ナトリウムおよび炭酸の炭酸 1.0 g で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した後、溶液を蒸発して、抽出物 1.5 g を得、これをヘキサン/酢酸エチルを溶出に使用し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。抽出液から溶液を除去し、引き続いて残液をメタノールから再結晶化して、4-メトキシ-2-ヒドロキシ-8-メトキシ-N-〔(4-メトキシベンゾイル)ベンゾイルアミド 0.8 g を融点 87° ~ 88° の無色針状結晶として得た。

#### 実施例 14

トルエン 5 ml 中の 8-アセチル-3,5-ジメトキシフェニル-4-メトキシベンゾイルアミン 3.8 g と無水炭酸カリウム 3.8 g との混合物を、1.0 g で 1 時間加熱し、冷却後、ろ過した。ろ過したろ液をベンゼンで洗浄した後、

- 85 -

ジクロロメタン5.0gおよび水5.0gで抽出した。  
ジクロロメタン相を分離し、乾燥ナトリウムで処理し、貯蔵瓶に入れて、結晶性物質を得た。残液をメタノールから再結晶化して、1-(2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1,3-プロパンジオール7.7gを含む1.3gの黄色結晶として得た。

#### 実施例 14

ジメチルホルムアミド中の混合物2において得られた1-(2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1,3-プロパンジオール5.8gと乾燥ナトリウム4.8gとの攪拌懸濁液に、乾燥ヒドロキシアミン2.0gを加えた。混合物を80℃で1.5時間加熱し、冷却し、酢酸メチル3.0gで抽出し、乾燥および水で順次洗浄し、乾燥ナトリウムで

- 56 -

三酸化アンチモン中の実施例12において得られた4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-N-(1-アセトキシベンジル)ベンズアミド5.0g、乾燥ヒン2.3gおよびトリエチルアミン2.5gの混合物を乾燥エタノールで抽出した。次に酢酸メチル1.0gおよび水1.0gを加え、混合物を振盪した。酢酸メチル相を分離し、水相を酢酸メチル1.0gで抽出した。合した酢酸メチル溶液を乾燥水で洗浄し、乾燥させた。残液を、ベンゼン/酢酸メチル(1:1, V/V)を適量使用するジリカゲルカクロマトグラフィーに付した。抽出液を乾燥除去し、メタノールから再結晶化して、4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-N-(1-アセトキシベンジル)ベンズアミドを融点5.8°~6.9℃の微黄色針状結晶として得た。

#### 実施例 15

- 57 -

乾燥し、次いで乾燥除去して無色針状物1.0gを得、これをベンゼン1.0gで溶解した。

前項に従って得られた溶液をジリカゲル2.5gのカラムに付し、ヘキサン/酢酸メチル(3:1, V/V)で抽出して成分(各成分1.5g)とした。成分3~5を合し、乾燥除去して、微黄色結晶4.3gを得た。残液を酢酸メチル/ヘキサンから再結晶化して、1-(2-ヒドロキシ-3,4-ジメトキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1-プロパンジオールの6-異性体3.0gを融点8.2°~8.3℃の無色結晶として得た。

成分3.0~3.8を合して乾燥除去し、引き続き酢酸メチル/ヘキサンから再結晶化すると、酢酸メチルの対照、異性体も無色結晶(融点10.2°~10.4℃)として得られた(収量6.5g)。

#### 実施例 16

- 58 -

4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-N-(1-アセトキシベンジル)ベンズアミドの代わりに、1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1-プロパンジオール(実施例12において得られた)を使用する以外は、実施例15において述べたと同様にして、1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1-プロパンジオールを融点6.9°~7.0℃の微白色針状結晶として得た(メタノールから再結晶した)。

#### 実施例 17

試料中の1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシフェニル)-3-(4-メトキシフェニル)-1-プロパンジオール6.5g、無水酢酸0.2gおよび乾燥ナトリウム5.0gの混合物を14.0gで3時間加熱した。冷却後、混合物を水

- 59 -

2月28日に出た。低倍顕をマイクロカメラで撮影して、低倍顕を水で洗浄し、縦横ナトリウムで処理して高倍顕にして、顕微鏡鏡（200倍）で撮影。高倍顕をマイクロカメラで再撮影して、5-エトキシ-2-メチルベンゾ-2-（3-（4-メチルベンゾイル）-プロピル）-2-エニル-2-トキシルを50-50の割合で混合品として得た。

• • • • •

ゼリシロニル中の生過期12で得られた4-エ  
トキゾーニ-ニ下のキゾーニ-ニ、ノドキゾーニ-  
ノドキゾーニ-ニ(1)ベンゾニルニドニドニ  
の溶液に熱水を加ふるを加入す。溶液を水  
浴で1時間撹拌し、改めて、減圧下、蒸発して、  
加圧乾燥を得る。残物をメタノールから結晶化  
して、2-〔1-メタニルニドニ〕カサニル  
ニ-エトキゾーニ-ノドキゾーニニルが、アセ

$\frac{1}{2} \times 10^{-9}$  秒 (或  $10^{-10}$  秒)  $\rightarrow 10^{-12}$  秒 的 颜色 相  
 差 上 下 倍 数。

## 2020 2021

2-ヒドロキシ-3,8-ジメトキシ-N-メチル-2-メトキシベンゾル}ベンゾアルデヒドの代わりとして、(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-3-メトキシベンゾル)-3-(4-メトキシフェニル)-1-プロパノンを用いる以外は、実施例1と同様にして、3-メトキシ-N-メチル-2-[(3-(4-メトキシフェニル)プロピオニル)フェニル]エチル カルボネートを得た。IR-NMRはスペクトル (CHCl<sub>3</sub>, 甲) 1.88 (3H), 1.40 (3H), 3.00 (4H), 3.75 (3H), 4.05 (2H), 4.34 (2H), 6.32 (2H), 6.60 (2H) および 7.2-8 ppm (2H)。

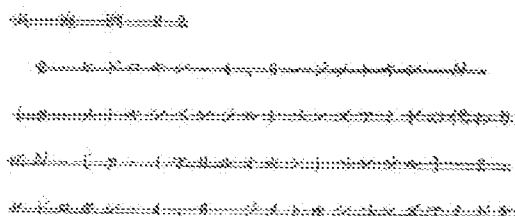
• • • • •

ターボ分子篩を組成1と1'・1と2での無色針状結晶として得た。

10 11 12 13 14

ジクロロメタンを9割中の濃度にして得られた  
2-ニトロベンゾ-4,6-ジメトキシ-N-(1-  
メトキシフェニル)ベンゾアミド(3)を得、ト  
ルエナルアミン(0.1モル)と1-ジメチルア  
ミノ-2-ピリドン(0.4モル)の無水エトキシカルボニ  
ルクロリド(0.1モル)を加えた。混合物を室温で1時  
間攪拌し、溶液をろ過し、水で多次洗浄し、濃縮ナ  
トリウムで乾燥し、ろ過し溶液をろ過して、黄色油  
状物(3)を得た。油状物をヘキサン/酢酸エ  
チル(3:1、V/V)を溶媒として使用するノリカ  
デルクロットグラフイーで付した。無水物を濃縮  
除去し、エーテル/石油エーテルから再結晶化し  
て、2-〔(1-アミノフェニル)カルボニル]-  
3,6-ジメトキシベンゾエナルカーボナー

セリジンを40%の濃縮液7で得られ、 $\alpha$ -ヒドロキシ- $\beta$ -( $\beta$ -ジメチルアミノ)- $\gamma$ -( $\gamma$ -アミノベンジル)ペンズアミドを85%の收率で、無水酢酸アリン酸3.47gを加えた。反応物を60°Cで2.5時間加熱して、次いで減圧下、常圧縮去して、油状残液を得、これに酢酸エチル30mlを加えた。該溶液を常圧縮去および常圧水で多次洗滌し、減圧ナトリウムで乾燥し、常圧縮去した。残液を酢酸エチルから再結晶化して、 $\beta$ -(1- $\gamma$ -アミノペンチノ)カルボニル- $\beta$ -( $\beta$ -ジメチルアミノ)- $\gamma$ -アミノデカノア- $\alpha$ - $\beta$ 2を融点88°C-89°Cでの無色針状結晶として得た。





実施例 24  
2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-(  
p-メトキシベンジル)ベンズアミドの代わり  
にN-(p-(アリルオキシ)ベンジル)-2-  
ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンズアミドを  
用いる以外は、実施例 21 において述べたと  
同様にして、3-[(p-(アリルオキシ)ベン  
ジル)アミノ]カルボニル-3,5-ジメトキ  
シフェニル オクタデカノアートを融点 183°  
〜189℃の無色針状結晶として得た(メタノール  
から再結晶した)。

#### 実施例 25

2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-(  
p-メトキシベンジル)ベンズアミドの代わり  
にN-(p-(アリルオキシ)ベンジル)-2-  
ヒドロキシ-4,6-ジメトキシベンズアミドを  
用いる以外は、実施例 21 において述べたと  
同様にして、3-[(p-(アリルオキシ)ベン  
ジル)アミノ]カルボニル-3,5-ジメトキ  
シフェニル オクタデカノアートを融点 183°  
〜189℃の無色針状結晶として得た(メタノール/  
ヘキサンから再結晶した)。

#### 実施例 26

2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-(  
p-メトキシベンジル)ベンズアミドおよびエ  
トキシカルボニルクロリドの代わりで、それぞ  
れ、1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-  
メトキシフェニル)-3-[(p-メトキシフェ  
ニル)アミノ]カルボニル-3,5-ジメトキシ  
フェニル オクタデカノアートを融点 165°  
〜168℃の無色結晶として得た(メタノール  
から再結晶した)。

#### 実施例 27

2-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-(  
p-メトキシベンジル)ベンズアミドおよび

3-ヒドロキシ-4,6-ジメトキシ-N-(  
p-メトキシベンジル)ベンズアミドの代わり  
に1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メト  
キシフェニル)-3-[(p-メトキシフェ  
ニル)アミノ]カルボニル-3,5-ジメトキシ  
フェニル オクタデカノアートを融点 165°  
〜168℃の無色結晶として得た(メタノール/  
ヘキサンから再結晶した)。

#### 実施例 28

エトキシカルボニルクロリドの代わりでベン  
ゾイルクロリドを用いた以外は、実施例 13  
において述べたと同様にして、3-[(p-ア  
ミノ)カルボニル]-3,5-ジメトキシフェ  
ニル オクタデカノアートを融点 124.8°  
〜125.8℃の無色結晶として得た(酢酸エチル/  
ヘキサン

から再結晶した)。  
エトキシカルボニルクロリドの代わりで、それ  
ぞれ、1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-  
メトキシフェニル)-3-[(p-メトキシフェ  
ニル)アミノ]カルボニル-3,5-ジメトキシ  
フェニル オクタデカノアートを融点 165°  
〜168℃の無色結晶として得た(メタノール/  
ヘキサンから再結晶した)。  
トルエン 2.0 中の実施例 1 において得られた  
1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メト  
キシフェニル)-3-[(p-メトキシフェニル)

#### 実施例 29

トルエン 2.0 中の実施例 1 において得られた  
1-(4-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メト  
キシフェニル)-3-[(p-メトキシフェニル)

・1-プロピノール 3.0 ㎖と  $N,N'$ -ジイソプロピルエチルアミン 1.0 ㎖との混合物、オキシ塩化リン 1.0 ㎖を 1 瓶で添加した。混合物を室温で 15 時間攪拌した後、常圧下、 $40^{\circ}\text{C}$ 以下の温度で乾燥剤として、無水硫酸を、これをトルエン 1.0 ㎖で洗浄した。減圧蒸留により乾燥剤を除去し、無色無臭の液体を得た。これをトルエン 1.0 ㎖で洗浄した。溶液を常圧で 5 分間、強く攪拌し、減圧下、 $30^{\circ}\text{C}$ ～ $40^{\circ}\text{C}$ での溶液で水蒸気と共沸まで濃縮した。残りでクロロホルム 3.0 ㎖ずつで 3 回抽出した。併したクロロホルム抽出液を少量の水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥して、無色無臭の液体を得た。これを 1  $N$  炭化カリウム溶液 1.0 ㎖で溶解した。溶液を無水エタール 3.0 ㎖ずつで 3 回抽出した。併したエーテル抽出液を少量の水で洗浄し、硫酸ナトリウムで

・7.8.9-

3.8 ㎖を沸点  $13.8^{\circ}\text{C}$ ～ $13.9^{\circ}\text{C}$ での無色針状結晶として得た。

実 験 例 2.3

ベンゼン 1.0 ㎖中のジベンジルホスファトリカルリダート 3.0 ㎖の濃縮溶液と、ジメチルホルムアミド 1.0 ㎖中の無水炭酸 1.2 ㎖について得られた 3-エトキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-[(3-メトキシベンジル)ベンズアミド] 3.0 ㎖と 9.9 多量炭化ナトリウム 5.1 ㎖とを含有する溶液を加えた。室温で 1.5 時間攪拌後、無水炭酸を 5.0 ㎖を加え、水 5.0 ㎖ずつで 3 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、常圧で蒸留して、無色無臭の液体を得た。無色無臭の液体を、無水エタール/ヘキサン (1:1、 $V/V$ ) を溶媒に抽出するシリカゲル 3.75 ｇのクロマトグラフィーで行った。抽出液から乾燥剤を除去して、ジベンジル 3-[(3-アミノベンジル)カルボニル]-5-エ

・8.9.10-

トキシ-2-ヒドロキシ-6-メトキシ-4-[(3-メトキシベンジル)ベンズアミド] フエニル。二水炭酸/ホスファート 3.8 ㎖を沸点  $12.5^{\circ}\text{C}$ ～ $12.6^{\circ}\text{C}$ での無色針状結晶として得た。

実 験 例 2.8

実験例 2.7 において得られた 3-エトキシ-6-メトキシ-2-[(3-[(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]フェニル)-二水炭酸/ホスファート] 4.1 ㎖を 0.1  $N$  炭化ナトリウム溶液 1.5 ㎖で溶解した。0.1  $N$  炭化ナトリウム溶液で濃縮後、 $pH$  を 8.5 に調整した後、溶液を濃縮乾燥して、白色固体を得た。該固体を水/アセトニトリルから再結晶化して、ジナトリウム 3-エトキシ-3-メトキシ-2-[(3-[(4-メトキシフェニル)-プロピオニル]フェニル)-ホスファート]

・9.10.11-

トキシ-6-メトキシフェニル。ホスファート 2.3 7 ㎖を無色シロップ状物質として得た。これをクロロホルム 2.0 ㎖で溶解した。

初めに乾つて得られた溶液を、常圧下、室温で 1.0 多量炭化ナトリウム 5.1 ㎖の存在下で水蒸気添加した。溶液をろ過により除去し、引き続きの液を乾燥剤として、白色無臭の液体を得た。該液をメタノールから再結晶化して、2-[(3-アミノベンジル)カルボニル]-5-エトキシ-3-メトキシフェニル。二水炭酸/ホスファート 7.8 ㎖を沸点  $16.2^{\circ}\text{C}$ ～ $16.3^{\circ}\text{C}$ での無色結晶として得た。

かくして得られた化合物を、実験例 2.8 において述べたと同様にして、沸点  $12.6^{\circ}\text{C}$ ～ $12.7^{\circ}\text{C}$ でのジナトリウム 2-[(3-アミノベンジル)カルボニル]-5-エトキシ-3-メトキシフェニル。ホスファートに乾燥した。

・10.11.12-



## 実施例 34

4'-エトキシ-2'-ヒドロキシ-6'-メトキシアセトフェノンの代わり、2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-4'-プロポキシアセトフェノンを使用する以外は、実施例12において述べたと同様にして、2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-4'-プロポキシ-N-(1'-p-メトキシベンジル)ベンズアミドを融点83.5°-87.5°の無色結晶として得た(メタノールから再結晶した)。

## 実施例 35

4'-エトキシ-2'-ヒドロキシ-6'-メトキシアセトフェノンの代わり、2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-4'-[3-メチル-2-ブチルオキシ]アセトフェノンを使用する以外は、実施例12において述べたと同様にして、4'-[3-メチル-2-ブチルオキシ]-2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-N-(1'-p-メトキシベンジル)ベンズアミドを融点83.5°-87.5°

の無色結晶として得た(メタノールから再結晶した)。

## 実施例 36

次の成分を含有する錠剤を通常の方法によって製造した。

活性成分(すなわち一般式(1)の化合物)	3.00g
乾燥ラクトース	2.00g
セルロース(微粉品)	3.0g
ポリビニルピロリドン	5mg
ステアリン酸マグネシウム	5mg

## 実施例 37

1.4gの成分を含有する系統内痔の薬錠を、それぞれ公知の方法を使用して製造した。

- 35 -

の無色結晶として得た(メタノールから再結晶した)。

## 実施例 38

4'-エトキシ-2'-ヒドロキシ-6'-メトキシアセトフェノンの代わり、2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-4'-[3-メチル-2-ブチルオキシ]アセトフェノンをを用いる以外は、実施例12において述べたと同様にして、2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-4'-[3-メチル-2-ブチルオキシ]-N-(1'-p-メトキシベンジル)ベンズアミドを融点83.5°-87.5°の無色結晶として得た(石油エーテルから再結晶した)。

## 実施例 39

4'-エトキシ-2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-N-(1'-p-メトキシベンジル)ベンズアミドの代わり、実施例37で得られた2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-4'-[3-メチル-2-ブチルオキシ]-N-(1'-p-メトキシベンジル)ベンズアミドを用いる以外は、実施例37において述べたと同様にして、4'-[3-メチル-2-ブチルオキシ]-2'-ヒドロキシ-6'-メトキシ-N-(1'-p-メトキシベンジル)ベンズアミドを融点83.5°-87.5°

活性成分(すなわち一般式(1)の化合物)	0.1g
微細結晶性糖	0.05g
プロピレングリコール/水 (1:1, V/V) 9.9, 0.5	1ml

活性成分の濃度の許容し得る範囲は、0.001-1g/mlである。

## 実施例 40

次の成分を含有するローゼットを、それぞれ公知の方法を使用して製造した。

活性成分(すなわち一般式(1)の化合物)	0.1g
粉砕シクロヘキサン	1.0g
アラビヤゴム	0.2g
デキストリン	0.1g
香料	0.001g

発明者 小田 豊 平 世

代理人 佐藤 七 小 田 豊 平 世



- 36 -

第 1 頁の続き

⑤Int. Cl.	識別記号	序内整理番号
C 07 C 69/035		6556—4H
69/96		7055—4H
103/75		7375—4H
131/00		7162—4H
149/32		7162—4H
151/00		7142—4H
153/05		7142—4H
161/00		7142—4H
C 07 D 207/333		7242—4C
213/40		7138—4C
307/46		7043—4C
317/54		7432—4C
317/58		7432—4C
333/14		6580—4C
C 07 F 9/12		7311—4H
C 07 H 15/20		7252—4C

⑤発 明 者 梅田 勲  
横浜市神奈川区六角橋 4—4—  
20 ハイッ白楽 204

⑤発 明 者 大塚達男  
鎌倉市上町屋 615

⑤発 明 者 石塚秀夫  
横浜市戸塚区桂町 1 番地 1 1 号  
405

⑤発 明 者 須原康次  
横浜市戸塚区俣野町 1403 番地 F  
ルームハイッ 9 棟 506 号

優先権主張 ⑤1981年10月5日⑤イギリス  
(GB)⑤8130001

⑤発 明 者 藤生守男  
藤沢市藤沢 3768—3 善行団地 5  
—7—203